

Nouvelles recommandations concernant la vaccination contre le méningocoque C

Joël Gaudelus, Loïc de Pontual *

Après une période de recommandations de vaccination contre les infections invasives à méningocoque du groupe C ciblant les groupes à risque, la stratégie est désormais de vacciner par une dose tous les nourrissons entre 12 et 24 mois et d'effectuer un rattrapage chez tous les sujets jusqu'à 24 ans révolus.

Les recommandations de vaccination de 2002 étaient limitées aux groupes à risque suivants :

- enfants ayant un déficit en fraction terminale du complément, en properdine, ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- sujets contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque C ;
- sujets vivant dans des zones délimitées où l'incidence du méningocoque C est particulièrement élevée.

L'analyse des campagnes de vaccination que les autorités sanitaires ont mises en œuvre autour de cas groupés et les résultats obtenus par certains pays ayant opté pour une vaccination beaucoup plus large de leur population ont conduit à modifier ces recommandations.

Épidémiologie en France¹

La surveillance des infections invasives à méningocoque repose sur la déclaration obligatoire. Les infections invasives à méningocoque sont dues dans plus de 99 % des cas aux souches des sérogroupes A, B, C, Y et W₁₃₅. Au cours des 20 dernières années, le séro groupe B est resté le plus fréquent, responsable d'environ 65 % des cas. Les souches de séro groupe C ne représentent que 25 à 30 % des cas (v. figure).

Le nombre moyen de cas notifiés entre 2003 et 2008 est de 175 par an. L'incidence des infections invasives à méningocoque C est de 0,28/100 000 en moyenne, selon les données de la déclaration obligatoire. Du fait de l'impact de stratégies de prévention promues dans de

nombreux pays, la France a désormais un des taux les plus élevés d'Europe. L'incidence varie en fonction des tranches d'âge : elle est maximale avant 1 an (2,07/100 000), élevée entre 1 et 4 ans (1,12/100 000) et entre 15 et 19 ans (0,86/100 000) ; taux mesuré sur la période 2003-2007.

La létalité globale des cas sur la même période (période pendant laquelle la définition des infections invasives à méningocoque C intègre les purpuras fulminans) est de 15,4 %, soit environ 30 décès par an.

Les souches de méningocoque C présentent une diversité phénotypique. La pathogénèse et la virulence d'une souche sont liées à son phénotype. Dans ce contexte, les souches appartenant au complexe ST₁₁ sont les plus pathogènes et les plus virulentes.

Depuis quelques années, on observe en France l'implantation d'un phénotype/génotype particulier (C : 2a : P1.17,1/complexe clonal ST₁₁), qui a comme caractéristiques une mortalité élevée, un décalage dans les tranches d'âge les plus élevées et une implication fréquente dans les cas groupés. La proportion de cette souche parmi les souches invasives du séro groupe C est passée de 1,1 % avant 2005 à 24 % en 2008. Il existe une association spatiotemporelle entre les infections invasives à méningocoque et la grippe. Les épidémies de grippe sont suivies avec un décalage de quelques semaines d'une augmentation de l'incidence des infections invasives à méningocoque avec une augmentation du pourcentage de purpuras fulminans et de la létalité.

Vaccins

Trois vaccins sont disponibles. Comme tous les vaccins conjugués, ils sont immunogènes dès l'âge de 2 mois, ils induisent une mémoire immunitaire et sont efficaces sur le portage pharyngé des souches.

Méningitec et Menjugate kit contiennent chacun 10 µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C₁₁) de séro groupe C conjugué à la

protéine CRM 197 de *Corynebacterium diphtheriae*. Neisvac contient 10 µg de polyoside (de-O-acétylé) de *Neisseria meningitidis* (souche C₁₁) de séro groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique.

Le schéma vaccinal est identique pour ces trois vaccins et comporte :

- chez le nourrisson entre 2 et 12 mois : deux doses de 0,5 mL chacune, administrées avec un intervalle d'au moins 2 mois et une dose de rappel dans la deuxième année de vie, en respectant un délai d'au moins 6 mois entre la seconde dose et le rappel ;
- chez l'enfant âgé de plus de 1 an, l'adolescent et l'adulte : une dose unique de 0,5 mL.

Chez les enfants vaccinés avant 12 mois, un rappel est indispensable dans la deuxième année. Les données d'immunogénicité de ces trois vaccins ont été comparées chez le nourrisson et montrent un certain avantage pour le vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique en termes de taux d'anticorps obtenus après la primovaccination à deux doses, et de persistance des anticorps avant l'âge du rappel ; cependant, cette différence d'immunogénicité ne permet pas de préjuger d'une plus grande efficacité de ce vaccin quant à la protection sur le plan clinique. Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié après plus de 9 années d'utilisation de ces vaccins dans le monde. L'analyse des données disponibles de suivi de pharmacovigilance par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé confirme leur bonne tolérance. La majorité des réactions indésirables rapportées sont bénignes et transitoires : réactions locales (rougeur, douleur, œdème chez 50 % des sujets vaccinés), irritabilité (80 % des nourrissons), fièvre supérieure à 39 °C (9 % des nourrissons mais dans le cadre d'une administration concomitante d'autres vaccins), céphalées et de myalgies (moins de 10 % des adolescents et adultes vaccinés). Le taux de réactions anaphylactiques estimé est comparable à celui mentionné dans les publications scientifiques (< 1/10 000).

* Service de pédiatrie, université Paris-XIII, hôpital Jean-Verdier, AP-HP, 93140 Bondy
joel.gaudelus@jvr.aphp.fr

Expérience des pays ayant mis en place une stratégie de vaccination universelle

De nombreux pays européens ainsi que certaines provinces du Canada (dont le Québec) ont mis en place une stratégie de vaccination universelle contre les infections invasives à méningocoque C en utilisant des vaccins conjugués C.

Les résultats obtenus sont comparables, malgré l'existence de différences portant sur les schémas vaccinaux, les cibles et les modalités de mise en œuvre des campagnes de rattrapage. Les données publiées à ce jour (Royaume-Uni, Espagne, Québec et Pays-Bas) montrent une réduction significative et importante de l'incidence des infections invasives à méningocoque C (supérieure à 90 %), témoignant à la fois d'un effet direct de la vaccination (effet observé sur la population ciblée par la vaccination) et d'un effet indirect (effet observé sur la population non vaccinée et dû à l'action du vaccin sur le portage des souches) dès la première année de surveillance.

Dans ces pays, la campagne de vaccination a comporté un rattrapage étendu (le plus souvent jusqu'à 19 ans) et l'impact a été rapidement observé grâce à l'obtention rapide d'un haut taux de couverture vaccinale (en général au-delà de 90 %) non seulement dans les populations cibles mais aussi dans celles concernées par le rattrapage. Le Royaume-Uni, l'Espagne et le Québec ont choisi le jeune nourrisson de moins de 1 an comme cible avec un schéma à trois doses (2-3-4 mois, ou 2-4-6 mois). Seuls les Pays-Bas ont fait le choix de vacciner les nourrissons plus âgés, entre 1 et 2 ans, avec un rattrapage jusqu'à 18 ans, avec un schéma à une dose, et ont obtenu un impact similaire tant direct qu'indirect. Dans ce pays, le taux de couverture obtenu chez le nourrisson a atteint 94 %. Une réduction immédiate et progressive du nombre des infections invasives à méningocoque C a été observée, passant d'une moyenne de 200 cas par an pendant les années 2000 à 2002 à 42 puis à 17 en 2003 et 2004, soit une réduction de 79 et 91 % respectivement. La réduction la plus importante (99 %) a été mesurée dans les groupes concernés par la vaccination (1 à 18 ans). Un effet de protection collective (effet indirect) a été observé, comme en témoigne la diminution du nombre de cas chez les moins de 1 an et chez les plus de 18 ans (réduction du nombre de cas d'infections invasives à méningocoque C de 83 % avant 1 an et de 89 % après 18 ans).³

Cette efficacité importante est mise sur le compte du fort taux de couverture vaccinale obtenu non seulement chez le nourrisson mais aussi chez les sujets ciblés pour le rattrapage, en particulier chez les adolescents, qui constituent un important foyer de portage et de transmission.

L'étude des échecs vaccinaux dans ces pays montre que la persistance d'un taux d'anticorps élevé est indispensable pour faire face au risque d'infection invasive et qu'il est nécessaire de faire une injection dans la deuxième année pour les enfants ayant été vaccinés avant l'âge de 12 mois. Le nombre des échecs est globalement faible, en grande partie du fait de l'existence d'une immunité de groupe.

Une incertitude persiste sur la durée de protection à plus long terme induite par les vaccins méningococciques conjugués C et la nécessité de rappels tardifs. Une étude récente de séroprévalence des anticorps antiméningocoque C effectuée 5 ans après le début de la campagne de vaccination au Royaume-Uni montre une différence selon l'âge de la vaccination : 70 % des sujets vaccinés en rattrapage entre 5 et 18 ans ont, 5 ans après la vaccination, des taux d'anticorps protecteurs, alors que seulement 40 % des enfants vaccinés avant 5 ans en ont.⁴

Recommandations françaises⁵

Plusieurs stratégies ont été envisagées, et leur modélisation visant à évaluer l'impact épidémiologique et le rapport coût/efficacité de la vaccination contre les infections invasives à méningocoque C a été effectuée, permettant de comparer une recommandation vaccinale limitée aux groupes à risque et celle d'une vaccination généralisée des enfants.

La prise en compte de ces différents éléments a abouti aux recommandations suivantes :

- vaccination systématique des nourrissons entre 12 et 24 mois avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué ;
 - durant la mise en place de cette stratégie, et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus selon le même schéma à une dose.
- Cette stratégie et la nécessité éventuelle d'un rappel à l'adolescence seront évaluées au plus tard dans 5 ans.

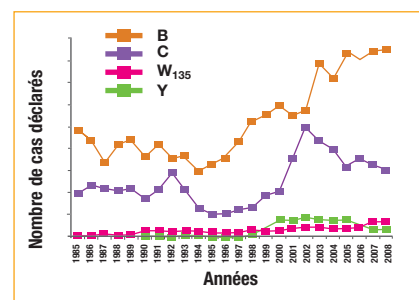


FIGURE 1 Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par sérotype déclarés en France (données de la déclaration obligatoire, de 1985 à 2008).

Conclusion

Après une période de recommandations de vaccination ayant ciblé les groupes à risque, la stratégie est désormais de vacciner par une dose tous les nourrissons entre 12 et 24 mois, et d'effectuer un rattrapage selon le même schéma, chez tous les sujets jusqu'à 24 ans révolus. Cette stratégie ne donnera lieu à une réduction effective des cas à court terme qu'à la condition d'obtenir une couverture vaccinale élevée (80 %) chez les nourrissons de 12 à 24 mois, et d'au moins 50 % dans la population ciblée pour le rattrapage. Pour obtenir une immunité de groupe, ces couvertures vaccinales doivent être obtenues rapidement, comme l'ont montré les différents pays qui ont utilisé ces stratégies. •

RÉFÉRENCES

1. Parent du Chatelet I, Taha MK, Lepoutre A, Deghmane AE, Maine C, Levy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoques en France en 2008. BEH 2009;46/47:489-93.
2. Gaudelus J, De Pontual L, Grimprel E. Vaccination contre le méningocoque C. Med Enf 2009;29:428-32.
3. De Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. Pediatr Infect Dis J 2006;25:79-80.
4. Trotter CL, Borrow R, Findlow J, et al. Sero-prevalence of antibodies against sérotype C meningococci in England in the post vaccination era. Clin Vaccine Immunol 2008;15:1694-8.
5. Avis du HCSP relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C, séances des 24 avril et 26 juillet 2009. In Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. BEH 2010;14/22:138-41.

Joël Gaudelus déclare participer et avoir participé à des interventions ponctuelles : action de formation pour les entreprises Sanofi Pasteur, GSK, Wyeth-Pfizer.